

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

363

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gabriel LAVOINE

Né à Jeancourt, le 21 septembre 1890

L'EXPECTORATION

DES

TUBERCULEUX PULMONAIRES

TRAITÉS PAR

Les Injections intra-veineuses de sels cériques

Président : M. CH. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

363

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gabriel LAVOINE

Né à Jeancourt, le 21 septembre 1890

L'EXPECTORATION

DES

TUBERCULEUX PULMONAIRES

TRAITÉS PAR

Les Injections intra-veineuses de sels cériques



Président: M. CH. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

Anatomie.	MM NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHEL
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	A. BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique.	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBÉ (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTIERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ACHARD

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
D'AMIENS ET DE PARIS

A Monsieur le Docteur GRENET

A Monsieur le Docteur DROUIN

Chef de laboratoire à l'hôpital Broca

L'EXPECTORATION DES TUBERCULEUX PULMONAIRES

TRAITÉS PAR LES
INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE SELS CÉRIQUES

INTRODUCTION

Dans un article (1) qui constitue une sorte de revue d'ensemble et de mise au point du passionnant problème de la chimiothérapie antituberculeuse, M. le Professeur Louis Rénon résume en ces termes le but de la chimiothérapie. « Trouver une substance qui, nocive pour le bacille tuberculeux dans l'organisme, ne lèse pas les éléments de cet organisme. »

« Ce problème thérapeutique peut comporter deux solutions :

1° Agir sur le bacille en le détruisant dans l'organisme infecté ;

2° Rendre l'organisme réfractaire à l'action du bacille qui ne pourra s'y développer. »

Et M. Rénon après avoir ajouté : « Pour trouver la substance chimique capable de détruire le bacille

1. Comment résoudre le problème de la chimiothérapie de la tuberculose (*Monde Médical* de juillet 1919).

tuberculeux dans l'organisme, il semble logique de s'adresser d'abord à celles qui entravent son développement dans les cultures » cite une série de substances bactéricides parmi lesquelles nous relevons le *lanthane*, le *néodyme*, le *praséodyme*, métaux rares dont les sulfates ont donné entre les mains de MM. Grenet et Drouin, des résultats thérapeutiques qui paraissent répondre à un au moins des desiderata exprimés par M. Renon, à savoir : *agir sur le bacille* et de plus sinon rendre l'organisme réfractaire, tout au moins fournir à cet organisme les moyens d'achever de vaincre le bacille affaibli.

Le but de la présente étude est d'essayer de mettre en lumière ce point particulier de l'action des sulfates cériques, employés en injections intraveineuses, à savoir : la modification des bacilles tuberculeux contenus dans l'expectoration.

Dans une première partie nous exposerons rapidement la genèse de la méthode, sa technique, ses résultats ; puis nous donnerons les observations de tuberculeux pulmonaires traités par les sulfates cériques en insistant uniquement sur les modifications de l'expectoration ; nous relaterons les premières expériences relatives à la virulence des crachats de quelques tuberculeux traités et nous terminerons par un essai d'interprétation des résultats.

Que MM. Grenet et Drouin trouvent ici l'expression de nos remerciements pour l'aide et les conseils qu'ils nous ont prodigués et grâce auxquels nous avons pu mener à bonne fin ce modeste travail.

CHAPITRE PREMIER

Traitement de la tuberculose pulmonaire par injections intra-veineuses de sels cé- riques.

§ 1. — ACTION DES SULFATES CÉRIQUES SUR LE BACILLE DE KOCH

L'introduction des sels de terres rares de la série cérique en thérapeutique humaine est toute récente. Elle date de mars 1920 et a été inaugurée par le rapport de M. le Professeur Achard à l'Académie de médecine sur un travail présenté par MM. H. Grenet et H. Drouin.

Le cérium ainsi que le lanthane, le néodyme et le praséodyme et le samarium qui l'accompagnent toujours et constituent les métaux rares du groupe cérique sont assez répandus dans la nature, ils entrent même dans la composition des êtres organisés. Mais pratiquement on les extrait surtout de la « Cérîte », minéral provenant de Boestnaes (Suède) et des sables Monazités des Etats-Unis et du Brésil.

L'étude des propriétés biologiques des terres rares quoique récente a déjà montré un certain nombre de

particularités extrêmement curieuses de ces métaux et spécialement des sels cériques.

Nous n'entrerons pas dans le détail de tous ces faits expérimentaux, nous bornant à signaler ceux qui se rapportent plus directement à notre étude.

Un nom domine l'étude de l'action des sels de terres rares sur le bacille de Koch, c'est celui de A. Frouin. Cet auteur antérieurement aux essais thérapeutiques de MM. Grenet et Drouin, puis concurremment à ces essais, a poursuivi une série de recherches dont les résultats, que nous allons résumer, donnent à la chimiothérapie antituberculeuse par les sels cériques une base expérimentale des plus solides.

La première note sur ce sujet date de juin 1912, elle a trait principalement aux propriétés antiseptiques des sels de terres rares : « A la dose de 0 gr. 005 pour 100 de milieu nutritif résume M. Frouin (1), et peut être à des doses inférieures ces divers sels favorisent le développement du bacille tuberculeux ; à des doses plus élevées cette action favorisante est beaucoup moins marquée ; enfin à la dose de 0 gr. 10 pour 100, les sulfates de néodyme et de praséodyme ont empêché tout développement du bacille tuberculeux, montrant ainsi une action antiseptique énergique. »

De plus notre auteur a constaté que les sels de terres cériques étaient incapables de remplacer la

1. A. Frouin, Compte rendu de la Société de Biologie, t. LXXII, p. 1034.

magnésie dans les milieux de culture employés par lui.

Dans une note postérieure A. Frouin observe que l'addition à faibles doses de sels de terres rares au bouillon de pomme de terre active le développement du bacille tuberculeux d'origine bovine ; le phénomène est le même si le milieu employé contient de l'asparagine comme aliment azoté, de la glycérine et du lactose comme aliments hydrocarbonés (1).

« Calmette, Massol et Breton ont constaté dans les milieux de culture renfermant seulement de l'asparagine comme aliment azoté, des variations dans les caractères morphologiques du bacille et dans son aptitude à fixer les colorants. Le plus souvent *les bacilles apparaissent granuleux ou réduits à la forme de cocci ou en chaînettes, ils prennent très fortement la couleur. Les mêmes formes se retrouvent si l'on ajoute des terres rares, excepté si les sulfates employés sont ceux de lanthane et de cérium, on trouve alors des bacilles allongés et quelquefois bifurqués.* Cet allongement accompagné d'amincissement et d'une pâle coloration par le Ziehl est caractéristique du lanthane et du cérium.

« MM. Grenet et Drouin frappés de ces faits (à eux communiqués oralement par M. Frouin) ayant de plus vérifié sur l'homme l'action des sulfates du

1. Les lignes qui vont suivre sont extraites de la thèse de Mlle S. Guérquin, elles ont trait à des communications orales de M. Frouin et notre souci d'exactitude nous oblige à une citation textuelle.

groupe cérique sur la formule sanguine (voir plus loin) pensèrent à les appliquer à la thérapeutique. L'absence de toxicité des sels de terres rares le permettait sans inconvénient. Ils firent les premières injections l'année dernière et consignèrent les premiers résultats de leurs essais dans deux plis cachetés déposés les 23 juin 1919 à l'Académie des Sciences.

« Parallèlement aux modifications morphologiques, A. Frouin constate des diminutions dans la teneur en matières grasses des bacilles cultivés sur asparagine. C'est peut-être dans ce fait de la diminution de la matière grasse du bacille tuberculeux d'origine bovine cultivé sur asparagine qu'est dû l'abaissement de la virulence observé dans ces conditions par Calmette, Massol et Breton en 1906. Dans les milieux additionnés de terres rares, A. Frouin observe non seulement une diminution de la teneur en graisses totales (1) mais des changements dans la composition de ces graisses.

« Ces observations appelaient l'expérimentation chez les animaux ; on pouvait étudier soit la virulence des bacilles modifiés par les sels de terres rares, soit l'action thérapeutique de ces substances chez les animaux tuberculeux. Les expériences sont peu nombreuses mais on a obtenu un résultat encourageant. M. Frouin a inoculé 60 cobayes dans le péritoine : 15 sont pris comme témoins, 25 sont

1. Qui tombent de 35 à 40 pour 100 (chiffre normal) à 22 ou 16 pour 100.

injectés avec des sels du groupe cérique, les injections sont faites dans le péritoine deux fois par semaine. *Les animaux traités survivent en moyenne soixante-trois jours aux témoins.* A l'ouverture du péritoine on trouva *une néoformation intense de tissu fibreux* qui traduisait l'exagération du processus de défense. Des adhérences péritonéales généralisées s'étaient produites, unissant les unes aux autres les anses intestinales qui formaient une seule masse.

« On retrouve la même néoformation fibreuse dans les dermatoses tuberculeuses, comme le prouvent les examens histologiques de tubercules lupiques faits après trois mois de traitement intraveineux par les mêmes sulfates »...

§ 2. — ACTION PHYSIOLOGIQUE. — TECHNIQUE ET RÉSULTATS DU TRAITEMENT DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

MM. Grenet et Drouin vérifiant sur l'homme l'effet physiologique des injections intraveineuses de sulfates de néodyme, praséodyme et samarium, constatent la parfaite innocuité de ces injections et leur effet rapide, intense et durable sur la modification de la forme sanguine. « Les modifications les plus nettes portent sur les leucocytes dont le nombre peut atteindre après 20 injections 50.000 à 60.000 par millimètre cube, sans que le sujet présente aucun

trouble. De plus la formule leucocytaire est profondément modifiée, il se produit en quelque sorte une inversion de la formule : mononucléose considérable (30 pour 100 en moyenne) avec diminution relative des polynucléaires (qui tombent à 55 ou 50 pour 100). »

La technique du traitement est la suivante : injections rigoureusement (1) intraveineuses d'une solution (2) à 2 pour 100, série de 15 à 20 injections, une tous les jours ou tous les deux jours pour débiter ; injections d'abord de 2 centimètres cubes, puis de 5 centimètres cubes. Repos de quinze à vingt jours puis nouvelles séries s'il y a lieu.

Les malades atteints de tuberculoses locales cutanées ou ganglionnaires, les tuberculeux pulmonaires avec lésions limitées, apyrexie, et état général resté satisfaisant, supportent parfaitement les injections et augmentent de poids pendant et après le traitement. Les hectiques, les grands cavitaires et même les pulmonaires moins atteints, mais dont l'état de résistance générale paraît déjà menacé subissent fréquemment pendant la période des injections une recrudescence de leur état de fatigue générale et d'amaigrissement (3), mais le plus souvent le mieux se produit durant la période intercalaire de repos.

1. Le produit est en effet très caustique et l'introduction d'une goutte de la solution dans le tissu cellulaire périverneux est très douloureuse.

2. On a surtout employé le sulfate de néodyme.

3. Aussi la prudence commande-t-elle de réserver le traitement aux formes apyrétiques.

Nous ne parlerons pas des résultats donnés par le traitement dans les tuberculoses locales qui sont en dehors de notre cadre, mais nous extrairons du rapport (1) de M. le professeur Achard ce qui a trait aux tuberculeux pulmonaires.

« A la date du 2 mars 1920 l'expérimentation personnelle de MM. Grenet et Drouin comportait 24 cas de tuberculose pulmonaire :

« a) Trois cas sans bacilles dans les crachats au début du traitement mais avec signes stéthoscopiques nets (altérations du timbre et de l'intensité de la respiration, râles sous-crépitaux à l'un des sommets). Il y eut disparition des signes physiques et guérison apparente après deux à six mois.

« b) Vingt et un cas avec bacilles dans les crachats au début du traitement, râles sous-crépitaux ou craquements à un ou aux deux sommets, respiration rude, expiration prolongée, retentissement de la toux. Après deux à sept mois de traitement il y eut *disparition complète de l'expectoration chez 4 malades ; disparition probable des bacilles (plusieurs examens négatifs) chez 8 malades*. Parmi les 12 bacillaires de ce groupe 11 ne présentent plus aucun bruit surajouté; chez le douzième traité depuis deux mois seulement on entend quelques râles sous-crépitaux discrets.

« *Chez 9 malades l'expectoration contient encore des bacilles, rares en général, et présentant toujours*

1. Rapport de M. le professeur Achard à l'Académie de Médecine sur le travail présenté par MM. Grenet et H. Drouin.

des altérations caractéristiques : tantôt ils deviennent grêles, ramifiés, agglutinés en paquets, tantôt gros, courts, de contours irréguliers et dans tous les cas mal colorables.

Chez 5 d'entre eux on ne trouve plus à l'auscultation que de la rudesse respiratoire, chez 2 atteints de lésions en voie de ramollissement avec cavernules, les bruits adventices ont disparu et il ne persiste plus qu'une zone soufflante. Chez 2 dont l'un n'est traité que depuis un mois et demi on entend encore des craquements mais plus rares et bien moins étendus.

« L'examen radioscopique fait à diverses périodes chez plusieurs de ces malades a montré des modifications parallèles à celles des signes stéthoscopiques. »

Nous avons à dessein dans cet exposé général souligné tout ce qui a trait *aux modifications du bacille dans l'expectoration*, objet particulier de la présente étude.

Il nous reste maintenant à examiner à ce point de vue les observations que MM. Grenet et Drouin ont bien voulu nous communiquer, ainsi que celles de M. le Dr Esnault de Clavières avec les examens bactériologiques de M. Brou et celles que nous avons pu recueillir nous-mêmes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme M..., trente-six ans. Signes au début en octobre 1919.
Sommet droit : nombreux sous-crépitaux.

Sommet gauche : respiration soufflante.

Examen bactériologique des crachats : bacilles de Koch bien colorés, au nombre d'un ou deux par champ microscopique.

Après une première série de 20 injections en décembre 1919 à l'examen *les bacilles se montrent plus rares, fragmentés, d'aspect granuleux, très mal colorés par le Ziehl.*

En février 1920 à la suite d'une deuxième série d'injections on ne trouve plus aucun signe pulmonaire.

Trois examens de crachats pratiqués à quelques jours d'intervalle restent négatifs. L'expectoration presque nulle consiste en quelques crachats le matin au réveil.

Après le traitement la flore microbienne associée (staphylocoques, tétragènes, quelques pneumocoques) est la même qu'avant, mais est devenue bien moins abondante.

OBSERVATION II

M. R..., quarante-cinq ans boulanger, présente le 12 août 1919 de la submatité du sommet gauche, une respiration rude, une expiration prolongée.

L'expectoration abondante le matin montre un ou deux

bacilles de Koch bien colorés par champ, accompagnés de nombreux staphylocoques.

En septembre après 10 injections de sulfate de néodyme et 4 de tartrate double de bismuth et de potasse dans le glyco-colle, *les crachats ont presque complètement disparu, les bacilles sont devenus très rares, granuleux et violacés.*

A partir du 19 septembre on refait 16 injections de néodyme et 8 de tartrate double de bismuth et potasse ; le 13 octobre *l'examen est négatif au point de vue bacilles.* Nombreux staphylocoques.

Du 14 octobre au 25 novembre, 18 injections néodyme + 8 de bismuth.

12 décembre. — Aucun bruit surajouté à l'auscultation. *Expectoration presque nulle. Très rares bacilles à peine identifiables, constitués par des éléments plus ou moins violacés.* Staphylocoques.

Du 12 décembre au 13 janvier, 20 injections de 5 centimètres cubes de néodyme. Etat général excellent.

15 février. — *Pas de bacilles.*

24 avril. — *Pas de bacilles.*

OBSERVATION III

M. Ch..., cinquante-deux ans, vieil emphysémateux. Râles bulleux aux deux sommets. Nombreux bacilles bien colorés, staphylocoques, streptocoques.

1^{er} septembre 1919 au 10 octobre, 20 injections de néodyme (2 cm³).

30 octobre. — Amélioration des signes physiques. *Bacilles rares et granuleux, staphylocoques.* Streptocoques.

30 octobre au 20 novembre, 15 injections néodyme (2 cm³).

16 décembre. — *Bacilles très rares et très granuleux.*

16 décembre au 8 janvier, 15 injections néodyme.

8 janvier. — Il ne persiste pas d'autres signes physiques que ceux de l'emphysème. *Il reste quelques bacilles très*

rare, cocciformes, prenant à peine le Ziehl. Streptocoques.
Injection au cobaye.

OBSERVATION IV

M... Jean, dix-neuf ans. Craquements au sommet gauche. Bacilles de Koch bien colorés, pneumocoques.

Du 4 novembre au 6 décembre, 15 injections de néodyme, trois fois par semaine.

5 décembre. — Il n'y a plus de craquements. *Bacilles très rares, granuleux + pneumocoques.*

15 décembre au 18 janvier : aucun bruit surajouté ; *plus de bacilles, quelques pneumocoques.*

OBSERVATION V

All... Alice, vingt-quatre ans. Sous-crépitanls au sommet gauche. Bacilles peu nombreux, très colorés + tétragènes et Friedlander.

12 août au 25 août 1919 : 8 injections de néodyme.

5 octobre au 20 octobre : 6 injections de néodyme.

1^{er} décembre. — Plus de sous-crépitanls.

2 février 1920. — Respiration normale. *Bacilles de Koch : néant. + Friedlander.*

15 avril. — *Bacille de Koch : néant ; quelques tétragènes et Friedlander.*

OBSERVATION VI

D..., femme de trente ans. Sous-crépitanls au sommet gauche. Bacilles bien colorés, pneumocoques, streptocoques.

6 janvier au 5 février, 25 injections de néodyme.

10 février. — *Bacilles rares mal colorés, quelques chaînettes de streptocoques.*

OBSERVATION VII

L... Edouard, quarante-cinq ans. Entré le 4 août 1919. Infiltration avec ramollissement des deux sommets. Expectoration abondante, bacilles dans les crachats.

A la sortie (9 novembre), après 16 injections de néodyme et 11 de bismuth ; amélioration des signes stéthoscopiques, *expectoration très diminuée et beaucoup moins purulente. Bacilles altérés.*

OBSERVATION VIII

Le P... Charles, vingt-huit ans. Entré le 5 septembre 1919. Infiltration avec début de ramollissement à droite. Ramollissement déjà avancé du sommet gauche. *Expectoration muco-purulente, bacilles dans les crachats.* Sorti le 18 octobre, après 12 injections de néodyme et 8 de bismuth, avec amélioration des signes physiques et : *expectoration presque nulle, présence de bacilles altérés.*

OBSERVATION IX

Lem... Joseph, vingt-huit ans. Entré le 2 septembre 1919, pour infiltration avec début de ramollissement des deux sommets.

Expectoration muco-purulente, bacilles dans les crachats.

Du 4 au 24 novembre, 20 injections de sulfate de néodyme et 17 de bismuth.

Sorti le 27 novembre. Assèchement des deux sommets, expectoration presque nulle (2 ou 3 crachats blancs le matin au réveil), l'examen bactériologique plusieurs fois négatif sur étalement simple, *ne révèle plus que de très rares bacilles altérés après homogénéisation.*

OBSERVATION X

T... Paul, quarante-neuf ans. Entré le 2 septembre 1919, pour infiltration avec ramollissement du sommet des deux poumons. Crachats nummulaires abondants. Bacilles dans les crachats.

Sort le 2 décembre très amélioré, après avoir reçu 14 injections de néodyme et 10 de bismuth. *L'expectoration est diminuée, moins épaisse, contient des bacilles altérés.*

OBSERVATION XI

H... Louis, vingt-neuf ans. Entré le 16 août 1919, avec ramollissement des deux sommets, expectoration muco-purulente, bacilles dans les crachats.

Reçoit 14 injections de néodyme du 15 octobre au 13 décembre 1919. On constate alors une grande amélioration. *Expectoration presque nulle (1 à 2 crachats blancs contenant des bacilles altérés).*

Le 4 février, *on ne trouve plus de bacilles après homogénéisation.*

OBSERVATION XII

Dr... Joseph, trente-cinq ans. Entré le 3 mars 1919, avec infiltration et ramollissement du sommet droit, congestion légère du sommet gauche. Expectoration muco-purulente abondante avec bacilles.

Du 31 août au 13 décembre, 34 injections de néodyme + 21 de bismuth.

En octobre légère amélioration, pas de changement en novembre. En décembre assez brusquement diminution *nette de la quantité et de la purulence de l'expectoration* (le

fond du crachoir de poche vers la fin du mois, comme expectoration de la journée).

Du 9 au 31 janvier, le malade fait une fièvre typhoïde avec retour des signes stéthoscopiques et de la purulence des crachats.

Nouvelle amélioration à la reprise des injections de néodyme. *Expectoration rare et peu purulente.*

OBSERVATION XIII

B..., Marcel, vingt-deux ans entré le 1^{er} août 1919.

Infiltration avec ramollissement du sommet droit, grosse caverne du lobe supérieur gauche. Expectoration nummulaire abondante, et bacilles de Koch.

Du 23 août au 29 décembre : 27 injections de néodyme et 23 de bismuth.

A la fin de novembre et en décembre *diminution très notable de l'expectoration qui est bien moins purulente et ne contient plus que des bacilles altérés.*

OBSERVATION XIV

R..., Cyprien, vingt-cinq ans, entré le 29 août 1919.

Ramollissement des deux sommets, expectoration abondante, purulente et bacilles.

Du 4 septembre au 31 décembre, 24 injections de néodyme et 20 de bismuth.

Le 1^{er} janvier très grande amélioration, expectoration moins abondante, moins purulente, bacilles altérés.

OBSERVATION XV

T..., Albert, vingt-trois ans, à la station depuis le 19 juin 1918 pour ramollissement des deux sommets. Expectoration muco-purulente, bacilles.

Du 19 octobre au 31 décembre, 24 injections de néodyme, 21 de bismuth.

A partir du milieu de novembre, diminution de l'abondance, puis de la purulence de l'expectoration, bacilles altérés et disparition de tous les signes stéthoscopiques.

OBSERVATION XVI

H..., François, quarante et un ans, entré le 10 juillet 1919.

Infiltration et ramollissement des deux sommets, expectoration muco-purulente abondante, bacilles.

Du 15 octobre au 31 décembre, 24 injections de néodyme; 21 de bismuth.

Grande amélioration à partir de fin novembre, *diminution de la purulence et de la quantité des crachats; bacilles altérés.*

OBSERVATION XVII

T..., Jean, vingt-huit ans. Entré le 29 octobre 1919

Ramollissement des deux sommets, expectoration muco-purulente abondante, bacilles.

Du 15 novembre au 31 décembre, 14 injections de néodyme, 13 injections de bismuth.

Grande amélioration, *diminution de l'expectoration; bacilles altérés.*

OBSERVATION XVIII

M..., Joseph, vingt-neuf ans. Entré le 17 novembre 1919.

Condensation des deux sommets + ramollissement au sommet droit. Expectoration muco-purulente contenant des bacilles, mais assez peu abondante.

Du 23 novembre, au 31 décembre, 12 injections de néodyme et 7 de bismuth.

Le 5 janvier grande amélioration, *crachats moins purulents contenant des bacilles très altérés.*

OBSERVATION XIX (personnelle)

M. D..., vingt-neuf ans. Râles bulleux et sous-crépitaux du sommet gauche.

Respiration rude du sommet droit. Bacilles rares bien colorés.

Du 1^{er} mars au 28 mars, 20 injections de néodyme.

Le 2 avril, persiste une respiration légèrement rude. L'expectoration est nulle.

OBSERVATION XX (personnelle)

M. A..., trente-deux ans. Hémoptysie récente. Petite zone de craquements secs dans la fosse sus-épineuse droite.

Expectoration assez abondante le matin. Bacilles nombreux, bien colorés accompagnés d'une flore microbienne abondante.

Du 12 mars au 15 avril, 20 injections de néodyme.

Le 16 avril 1920. Légère rudesse respiratoire, expectoration moins abondante. Bacilles très altérés, granuleux et irréguliers de contours. Nombreux staphylocoques.

Note. — 1° Les observations I à VI nous ont été obligeamment communiquées par MM. Grenet et Drouin. Les observations VII à XVIII sont résumées d'après le travail du D^r Esnault de Clavières ; nous avons pu y ajouter deux observations personnelles malheureusement un peu récentes.

2° Un certain nombre d'observations se rapportent à des malades ayant été traités en même temps par des sulfates de terres rares et par des injections de 2 centimètres cubes d'une solution à 1 0/0 de tartrate double de bismuth et de potasse dans le glycolle.

Cette médication essayée en raison de l'action bactéricide expérimentale du bismuth (Santon-Frouin), a été abandonnée malgré certains résultats favorables, en raison de la toxicité du bismuth dont la dose utile est trop voisine de la dose toxique pour en permettre l'usage courant.

CHAPITRE II

Etude critique des observations

L'objet du présent travail n'est pas d'examiner l'effet des injections de sels cériques sur les lésions pulmonaires. Aussi nous nous y arrêterons peu, faisant seulement remarquer que sur cet ensemble de 20 cas tous bien caractérisés, les phénomènes d'assèchement et la tendance à la cicatrisation fibreuse sont constants et toujours rapides en égard à la gravité fréquente des cas traités.

Nous avons résumé ces observations au maximum ne gardant que l'essentiel suffisant pour caractériser l'état pulmonaire avant et après traitement, seul l'expectoration et l'état des bacilles devait attirer notre attention.

En ce qui concerne l'expectoration ce qui frappe tout d'abord c'est cette évolution que nous retrouvons partout semblable quand le malade a été surveillé à ce point de vue, elle consiste en « *Diminution de la purulence et de l'abondance des crachats et souvent à la fin disparition de l'expectoration.* »

Il semble qu'on doive interpréter ce fait comme un témoignage de l'assèchement progressif des lésions.

Cette interprétation concorde par ailleurs avec les modifications des signes théthoscopiques, dont les bruits de « râles bulleux » « craquements humides » deviennent « sous crépitants discrets » « craquements secs » puis finalement « respiration rude ».

L'infection secondaire qui joue un si grand rôle dans l'évolution des tuberculoses pulmonaires ouvertes ne paraît pas tout d'abord influencée par le traitement. Chaque fois que l'expectoration a été examinée à ce point de vue au début, on retrouve dans les examens qui suivent le traitement sensiblement la même formule bactériologique : « pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, tétragènes. » Cependant peu à peu la flore microbienne diminue d'abondance sinon de diversité et nous avons vu des préparations où il fallait parcourir plusieurs champs pour trouver un ou deux éléments ou groupes d'éléments microbiens.

D'autre part le fait de la diminution de l'expectoration implique la diminution sinon qualitative (1) du moins quantitative de l'infection surajoutée.

Pour ce qui est du bacille tuberculeux nos observations permettent de l'étudier *quant au nombre, quant à la morphologie et quant à la virulence.*

Le nombre des bacilles en dépit de l'opinion de Koch est loin de présenter une importance constante, aussi ne tirerons nous pas argument de la

1. A ce point de vue il n'est pas impossible que la virulence dès divers microbes secondaires se trouve diminuée, ce fait étant une propriété des terres rares : (Frouin-Moussali, Grenet et Drouin).

constatation fréquente d'une diminution du nombre des bacilles après traitement, encore que cette fréquence soit assez impressionnante. Sans nous arrêter à ce fait de la diminution du nombre des éléments par champ microscopique nous remarquerons simplement que la diminution parallèle de l'expectoration journalière globale implique un abaissement correspondant du total de bacilles expectorés.

Cependant et tout est là, le bacille finit souvent par disparaître au bout d'un temps plus ou moins long et ne peut être retrouvé au cours d'examens successifs, même après homogénéisation.

La morphologie du bacille est toujours et très rapidement modifiée. Le bacille de Koch est doué d'une morphologie assez fixe, c'est un bacille de 2 à 5 μ sur 0,3 à 0,5 μ d'un diamètre uniforme parfois parsemé d'espaces clairs (1). Dans les crachats les bacilles sont isolés ou groupés par 3 ou 4 parfois croisés ou accolés en accent circonflexe.

La caractéristique du bacille tuberculeux est d'être acido-alcool-résistant, c'est-à-dire de conserver les couleurs d'aniline (fuschine) après lavage par les acides dilués et par l'alcool, alors que les autres éléments de la préparation sont décolorés par ce traitement et peuvent être ultérieurement recolorés par le bleu de méthylène.

1. En réalité ces espaces clairs ou granulations existent toujours mais sont masqués en général par l'enveloppe cireuse qui prend le Ziehl.

Cette réaction colorante du bacille tuberculeux est attribuée à la substance grasse qui entoure le corps bacillaire et qui même isolée à l'état amorphe, possède encore la propriété de rester colorée par la fuschine phéniquée après lavage par les acides dilués et l'alcool.

« Ce sont ces matières grasses qui rendent ces bacilles très difficiles à détruire soit par la dessiccation, les antiseptiques, etc..., soit dans l'organisme par les phagocytes (Courmont) ».

Que devient le bacille dans les crachats d'un malade soumis aux injections de sulfate cérique ?

La lecture des observations nous montre que toujours et très rapidement, c'est-à-dire après la première série de 15 injections de sulfate cérique, le bacille devient *granuleux, irrégulier de contours, fragmenté*, que son affinité pour la fuschine diminue qu'il retient mal celle-ci et se trouve fréquemment recoloré par le bleu de méthylène. Cet aspect du bacille n'est pas nouveau, il a déjà été constaté dans plusieurs circonstances sur les bacilles en culture au début de la végétation, un très grand nombre de ceux ci ne résistent pas à la décoloration (S. Arloing, P. Courmont, Marmorek, Nicolas). Nous avons vu plus haut que dans les milieux renfermant seulement de l'asparagine comme élément azoté, on constate des variations dans les caractères morphologiques du bacille et dans son aptitude à fixer les colorants (Calmette, Massol et Breton). Enfin A. Frouin a observé ces modifications du bacille cultivé en pré-

sence de terres rares. Ces modifications morphologiques correspondent à des perturbations de la constitution chimique du bacille : à savoir diminution quantitative et qualitative des graisses.

Ce dernier point extrêmement important montre que l'action des terres rares *in vitro* se retrouve *in vivo*. En effet ce que traduisent ces modifications de figure du bacille : aspect granuleux, contours irréguliers, fragmentation, décoloration partielle n'est que l'expression d'une disparition partielle de l'enveloppe cireuse des éléments figurés (Nous avons vu qu'*in vitro* le taux des graisses de 35 à 40 o/o, chiffre normal, tombait à 22 ou 16 o/o).

En présence de ces faits il semble qu'on soit autorisé à émettre l'hypothèse qu'un bacille en partie privé de cette enveloppe (non seulement protectrice pour l'agent pathogène mais encore nocive par elle-même) (1) doit avoir perdu une grande partie de sa résistance et doit devenir une proie beaucoup plus facile pour les phagocytes, dont précisément les sels cériques ont pour effet d'augmenter considérablement le nombre en en modifiant la formule qualitative.

De telles considérations commandaient l'étude expérimentale de la virulence des bacilles modifiés provenant de malades traités. Des impossibilités matérielles ont empêché jusqu'à ces derniers temps MM. Grenet et Drouin de poursuivre cette étude.

1. Les graisses de bacilles tuberculeux sont capables à elles seules de provoquer des tubercules.

Les faits que nous allons résumer ne se rapportent qu'à un petit nombre de cas ; tels qu'ils sont ils confirment l'hypothèse que nous formulions et montrent à quel degré le bacille tuberculeux se trouve atteint dans l'intimité des lésions qu'il a provoquées.

Trois cobayes ont été inoculés par injection dans la région inguinale gauche de 2 centimètres cubes de crachats non dilués provenant de malades à diverses périodes de leur traitement.

1° *Cobaye n° 41.* — Crachats provenant d'un malade ayant présenté des signes de ramollissement du sommet droit, soigné depuis septembre 1919 et ne présentant plus lors de l'inoculation aucun signe stéthoscopique surajouté ; ayant une expectoration presque nulle et sans bacilles visibles.

Après deux mois et demi le cobaye inoculé ne présentait aucune lésion appréciable et avait même augmenté de poids ;

2° *Cobaye n° 40.* — Injecté avec des crachats provenant d'un malade traité depuis cinq mois et contenant encore quelques bacilles très modifiés. Quinze jours après l'inoculation apparut un abcès au niveau du point d'injection. Cet abcès se fistulisa et il y eut fermeture spontanée de la fistule au bout d'un mois. D'abord l'animal maigrit légèrement, mais reprit bientôt du poids et après deux mois et demi son état général paraît bon. La palpation ne révèle aucune tuméfaction suspecte de la région inguinale ;

3° *Cobaye n° 42.* — Injecté avec des crachats

provenant d'une malade gravement atteinte ayant un ramollissement avancé d'un des deux sommets et une condensation de l'autre et dont l'expectoration après trois mois de traitement contenait encore des bacilles modifiés. Le réactif présenta une évolution en tout analogue à celle du n° 40.

Sacrifié après deux mois et demi il montra :

- 1° Un ganglion inguinal caséifié du côté injecté ;
- 2° Un ganglion lombaire scléreux non ramolli ;
- 3° Une rate à peine tuméfiée, semée de quelques tubercules. Il n'avait aucune lésion des séreuses, ni épanchement péritonéal, ni pleural ; pas de lésions du foie ni des poumons.

Dans la mesure où l'on peut conclure d'un aussi petit nombre d'inoculations, il semble bien que la virulence de l'agent pathogène soit atténuée, puisque dans aucun cas après deux mois et demi la réaction n'a entraîné la mort. Elle n'a pas plus provoqué une tuberculose généralisée, cependant constante avec des crachats de tuberculeux non traités.

L'intégrité des séreuses, la réaction ganglionnaire limitée et la persistance du bon état général des cobayes sont enfin à remarquer.

CONCLUSIONS

I. — Les injections intraveineuses de sulfates cériques et principalement de sulfate de néodyme ont sur l'expectoration des tuberculeux une influence modificatrice marquée et rapide.

II. — Les infections secondaires se trouvent peu influencées au point de vue qualitatif mais l'abondance et la purulence des crachats diminuent dans de très notables proportions ; l'expectoration peut même disparaître complètement.

III. — Le nombre des bacilles tuberculeux comptés par champ microscopique paraît diminuer ; mais on sait qu'on n'attache pas à ce signe une importance constante. Fait plus probant, le bacille finit souvent par disparaître.

IV. — Au point de vue morphologique le bacille de Koch se trouve modifié de deux façons différentes : tantôt il devient court, granuleux, irrégulier de contours ; tantôt long, grêle, et agglutiné ; dans le premier cas il prend le Ziehl très irrégulièrement et se recolore en partie par le bleu de méthylène ; dans le second cas il reste coloré par le Ziehl mais de façon bien moins intense que normalement.

V. — La virulence du bacille ainsi modifié, étudiée expérimentalement, semble être très atténuée; il devient impuissant à provoquer chez le cobaye une tuberculose généralisée.

VI. — En dehors de l'intérêt thérapeutique direct, le fait de la diminution de virulence de l'agent du contagé tuberculeux, comporterait des conséquences prophylactiques de la plus haute importance.

On peut en effet espérer par plusieurs séries d'injections d'une substance dépourvue de toxicité, rendre les disséminateurs de bacilles apyrétiques, moins dangereux pour leur entourage, quel que soit d'ailleurs le degré de leurs lésions.

Le Doyen,
ROGER

Le président de la thèse
ACHARD

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Bleton (G.)*. — Traitement des adénites tuberculeuses par injections intra-veineuses de sels cériques. Thèse de Paris, 1920.
- Courmont (J.)*. — Précis de bactériologie pratique. Doin, 1911.
- Esnault et Brou*. — Société médicale des hôpitaux, mai 1920.
- Frouin (A.)*. — C. R. de la Société de biologie, t. LXXII, p. 1033, 1912 ; t. LXXIII, p. 640, 1912 ; t. LXXIV, p. 196, 1913 ; Académie de Médecine, 6 avril 1920.
- Frouin (A.) et Ledebt (S.)*. — C. R. de la Société de biologie, 15 juin 1912.
- Grenet (H.) et Drouin (H.)*. — Académie de Médecine, 2 mars 1920. Rapport de M. le professeur Achard le 9 mars 1920. C. R. de la Société de biologie, février 1920, t. LXXXIII, p. 143.
- Actions thérapeutiques des sels de terres rares de la série du cérium in *Gazette des hôpitaux*, n° du 3 avril 1920.
- Société médicale des hôpitaux, 7 mai 1920.
- Congrès de médecine de Bruxelles, 1920.
- Guerquin (S.)*. — Traitement des tuberculoses cutanées par les injections intra-veineuses de sulfates de terres rares. Thèse de Paris, 1920.
- Moussalli (A.)*. — Thèse de doctorat en pharmacie de Nancy, 1919.

- Rénon (Louis)*. — Le problème de la chimiothérapie de la tuberculose. Société de thérapeutique, 7 juillet 1915.
— Comment résoudre le problème de la chimiothérapie de la tuberculose ? Monde médical, juillet 1919.
— Société médicale des hôpitaux, 7 mai 1920.

